FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962 № 227

THESE

pour

LE DIPLOME D'UNIVERSITE

(Mention Médecine)

par

PILIC IVANKA

née le 30-11-1929 à BOJEVO — Yougoslavie

Présentée et soutenue publiquement le 1962

L'ICTERE DANS LA RETICULOSE HISTIOMONOCYTAIRE DU NOURRISSON LA MALADIE DE LETTERER SIWE

— A propos d'une Observation —

President : Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

PARIS 1962

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1962 N°

T H E S E

pour

L E D I P L O M E D'U N I V E R S I T E
(Mention Médecine)

par

PILIC IVANKA

née le 30.11.1929 à BOJEVO - Yougoslavie -

Présentée et soutenue publiquement le.....1962

L'ICTERE DANS LA RETICULOSE HISTIOMONOCYTAIRE DU NOURRISSON

LA MALADIE DE LETTERER SIWE

- A propos d'une Observation -

Président : Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

PARIS 1962

UNIVERSITEITS... LEIDEN

A MON ONCLE LAZAR

qu'il trouve ici le modeste témoignage de ma très grande affection et de ma profonde reconnaissance pour les sacrifices qu'il n'a cessé de faire pour nous.

A MA MERE

avec toute mon affection

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MES ONCLES

A MES SOEURS et BEAUX-FRERES

A MES NEVEUX

A TOUTE MA FAMILIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale à
la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Officier de la Légion d'Honneru

qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MILIVOJE GENČIĆ

Professeur de la clinique chirurgicale de la

Faculté de Médecine de Belgrade
Chef de Service de la lère Clinique Chirurgicale
à Belgrade

qui guida nos premiers
pas dans la carrière médicale.

Avec tous nos remercie-
ments.

A UNE TRES CHERE AMIE Madame CHARLINE PENTRAY

A MES AMIS

Docteur JOSEPH KALFON, sa femme et leurs enfants

A TOUS MES AMIS ET A TOUS CEUX

QUE J'AIME

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538119_0008

A MONSIERU LE PROFESSEUR AGREGE BERNARD LEVEQUE

Médecin Assistant des Hôpitaux de PARIS

Il nous a prodigué ses conseils et nous lui devons beaucoup pour ce travail.

Qu'il soit assuré de nos respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE DOTEUR M.WATCHI

Chef de Laboratoire d'Anatomo-Pathologie

Service du Professeur JULIEN MARIE

avec nos remerciements.

L'ICTERE DANS LA RETICULOSE HISTIOMONOCYTAIRE DU NOURRISSON

LA MALADIE DE LETTERER SIWE

- A propos d'une Observation -

-I N T R O D U C T I O N-

La réticulose histio-monocytaire ou maladie de LETTERERSIWE est une affection que l'on considérait encore il y a moins d'une décennie, comme exceptionnelle et qui se montre actuellement comme une maladie assez fréquente et bien connue.

Depuis la premiére observation de cette affection si polymorphe, d'autres ont été décrites, dont la majorité d'ailleurs au cours de ces derniéres années. Cette maladie de LETTERER-SIWE a été bien étudiée dans toutes ses formes anatomo-cliniques, qui s'avéraient nombreuses.

Le diagnostic a été rarement porté de façon précoce mais grâce aux nombreuses études : cliniques, anatomiques, hystologiques, hématologiques et radiologiques, faites depuis,il devient beaucou plus aisé.

Cependant à côté des formes cutanées, osseuses, avec hépato-splénomégalie presque toujours constante, et tant de fois décrites il y a une forme anatomo-clinique de la réticulose, assez mal explorée et rare par rapport aux autres - c'est la forme hépatique avec ictére.

Nous avons jugé utile d'attirer l'attention sur cette nouvelle forme de la maladie, qui n'est/d'ailleurs jamais pure,mais presque toujours associée á des lésions multiples (cutanées, pulmonaires, osseuses) qui est malgré tout peu connue jusqu'à présent.

Notre observation se classe parmi le groupe de ces reticulo-histiomonocytoses dénommées : maladie de LETTERER-SIWE où l'ictère de notre malade domine le tableau clinique et prend la tête du cortège clinique.

L'objet de ce travail est l'étude d'une observation que nous avons recueillie dans le servise de notre Maître, le Professeur JULIEN MARIE, Il nous a paru intéressant d'étudier également d'autres observations qu'on a pu recueillir et qui traitent de la forme ictérique de la réticulose histio-monocytaire.

- OBSERVATION PERSONNELIE -

L'enfant Laurence T.... est née par césarienne le 22 avril 1959, aprés 7 mois 1/2 d'une grossesse jusque là normale. La cesarienne avait été décidée pour incompatibilité Rh. Il s'agissait en effet d'une 4ème grossesse.

Le pére est A.B. Rh+, la mére B. Rh.

Le ler enfant, 14 ans, A.B.Rh+, n'a présenté un ictêre que 10 jours aprés sa naissance et pendant 10 jours. Cependant, il a eu autre ictére en août 1960.

Le 2ème enfant, 13 ans, est aussi A.B. Ah+, n'a pas présenté d'ictére néo-natal mais l'a eu également en octobre 1960.

Le 3ème enfant est mort 2 jours après sa naissance à la suite d'un ictère néo-natal très intense.

Le 4ème enfant Laurence T... (césarienne 7 mois 1/2) pesait 2 Kg 600 à la naissance. Etant donné l'ictère nère néo-natal une exsanguino transfusion est pratiquée une heure après la naissance, puis l'enfant est mise en couveuse pendant 6 jours.

Elle est du groupe B.Rh+ l'ictére a durè 8 jours. Les 18 premiers mois se sont écoulès normalement. L'alimentation n'a pas posé de problème. Aucune maladie ne vient troubler une croissance qui par ailleurs est insuffisante. En èffet à 18 mois le poids de l'enfant ne dépasse pas 9 kg. La mère, cependant, nous signale, vers l'âge de 7 mois un incident qui lui paraît bénin: pendant 2 ou 3 jours les urines auraient été trop foncées)

Le dèbut des troubles actuels remonte en septembre 1960. A cette époque apparaissent progressivement:

- la dyspnée;

- un amaigrissement;

- une augmentation du volume de l'abdomen

Et à partir du 15 octobre 1960, un subictère avec selles décolorées et urines foncées.

L'enfant est alors admise à l'hôpital de CAEN le 22 octobre 1960 où l'on fait les constatations suivantes:

-Existence d'une cirrhose importante avec un très gros foie, dure, non bosselé, non douloureux, atteignant le niveau de l'ombilic. La rate est également palpable et dure.

- Suaictère conjonctival avec pâleur

- Hypotrophie, puisqu'à l'âge de deux ans l'enfant mesurait 80 cm. et peseit 8 kg.7000

Des examens complémentaires sont pratiqués:

Hémogrammes :

- G.R. 3.800.000; G.B. 9.600; Neutrophiles 56%;

Eosinophiles : 0

Lymphocytes :27%; Grands lymphocytes 16%; Monocytes :1%

Réticulocytes 2%; Valeur globulaire 0,96; vitesse de sédimentation 55/87; Urée sanguine 0,27 g.

Exploration hépatique :

- Bilirubine directe 5 mmg; Bilirubine indirecte 13 mmg.

Taux de prothrombine 107%; Résistance à l'héparine :

Allongement de la coaglation de 15%

Cholestérol total 6,76 g; Cholestérol estérifié 4g,46

Rapport : $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ 0,66

Electrophorèse :

Protides 68 gr; Albumine 35 gr; Globuline α_1 10 gr ;

Globuline α_2 17 ; Globuline β 16 ; Globuline γ 22

Rapport: $\frac{\text{Albumine}}{\text{Globuline}}$ 0,53

Une biopsie hépatique a donné l'examen (Dr.VALLA)

"Sur les petits fragments de ponction biopsie on ne trouve que des lésions peu importantes, les espaces de Kiernan sont un peu élargies et contiennent de nombreux canalicules biliaires. Dans le parenchyme hépatique on observe quelques fines travées conjonctives et un petit foyer fibreux nodulaire. Les cellules ne montrent pas d'altération ni du noyau, ni du cytoplasme. Il n'existe pas de signes de rétention. Les sinus sont un peu congestionnés par place".

La lame a étéréexaminée dans notre service (Dr WATCHI), et montre, quelques espaces portes, une fibrose collagéne cellulaire, les hépatocytes étaient normaux et nulle part il n'y avait trace de processus réticulaire malin.

L'enfant sort de l'hôpital de Caen le 4 novembre 1960 avec le diagnostic de "cirrhose d'étiologie non précisée". Il restera chez lui jusqu'en mars 1961, surveillé par le médecin traitant. Pendant cette période son état demeure stationnaire.

L'ictère décroît légèrement, les selles se recolorent un peu, la température est à 38° le soir, mais s'élève parfois à

39°-40°, tandis que la dyspnée s'accroît. L'appétit reste considérable.

Le traitement comporte essentiellement:

Cortisone 60 mg par jour et pénicilline, pendant les 15 jours qui ont précédé l'hospitalisation à Paris dans le Service de Monsieur le Professeur JULIEN MARIE le 22 mars 1961.

Pour le service l'examen apporte les éléments suivants:

Il s'agit d'un enfant de 2 ans, mesurant 75 cm, et pesant 9 kg 700. Donc hypotrophie importante, l'ictère est évident, généralisé, cutanéo-muqueux.

De plus, il existe sur les téguments des éléments particuliers de type purpurique siègeant surtout sur le thorax et descendant en arrière sur les lombes.

Sur les paupières on trouve des petites papules jaunâtres évoquant un anthélasma.

Au niveau de l'abdomen, qui est très volumineux, on remarque, un déplissement de l'ombilic et une importante circulation collatérale.

Le foie, augmenté de volume, déborde de quatre travers de doigts, et est de consistance très dure.

La rate, également volumineuse, débordre de trois travers de doigts le rebord costal.

Il existe une ascite peu abondante dont l'évacuation est difficile.

Des examens complémentaires ont été faits:

Hémogramme : G.R. 3.830.ooo; G.B. : 11.600; Neutrophiles 66%; Lymphocytes 25 %; Monocytes 9%; Plaquettes 500.000 mm3 (Trés nombreuses sur la lame normale) Hémoglobine 60%;

Vitesse de sédimentation 7I/II0; Urés sanguine 0,15g (urine ictérique)

Exploration hépatique : Bilirubine directe 42 Mg; bilirubine indirecte 40 mg;

Taux de prothrombine 34% (méthode globale de Quick)

Méthode différentielle : Prothrombine 32% (N = > 60%)

Proconvertine 36% (N = > 60%) proaccèlérine 90% (N = 80-100%)

Consommation de la prothrombine mesurée par la différence des taux plasmatiques et sériques : > 22% (N = > 70%)

Résistance à l'héparine : Temps témoin - 1,30 - Temps du malade 1,30

Cholestérol total > 22% (N = > 70%) lipides 7,50g

Test de floculation - Thymol : 75, 6 U.V.

Electrophorèse : Protides : 56g; Albumine 54%; Globuline α_2 13,1%; Globuline γ 17,6% -

Ionogramme-Sang : Na 134 °/oo; K 4,2 °/oo; Ca 93 mg °/oo; phosphorémie 30 mg °/oo phosphatase 52,5 U.B.Réserve alcaline 38 volume.

Myélogramme ; Lymphocytes 3; Plasmocytes 4; Myéloblastes 1; Promyélocytes neutro 30; Métamyélocytes neutro 24; Métamyélocytes eosino 2; Granulocytes neutro 3;

Proerythroblastes 1 ; Erythroblastes baso 12; Erythroblastes polychromatophyles 8; Erythroblastes orthochromatiques 12; Mégacaryocytes normaux - très nombreux.

Transaminase : glutamique pirvique 19I - (N:20 ± 15)

Glutamique oxaloacétique 83 (N 20 ± 15)

La formule cellulaire du liquide d'ascite est à prédominance lymphocytaire 76%

Des examens radiologiques sont pratiqués

La radio du thorax montre ; un parenchyme pulmonaire d'un aspect granité qui va se préciser sur les clichés successifs, faits au cours du séjour de l'enfant dans le service, particulièrement sur celui du 3 juin 196I.

La radio du squelette montre : une ostéoporose diffuse avec troubles de trabéculation et des lacunes costales vérifiées par la tomographie du thorax, ou on voit des lésions costales au niveau de la 6ème et 8ème côte droite et de la 2ème, eème, 4ème et 7ème côte gauche.

Sur la radio du crâne on voit des lacunes frontales et pariétales gauches.

Sur la radio d'oesophage on ne voit pas d'images de varice, mais il existe une compression de l'oesophage par le foie.

L'examen de la peau donne les résultats suivants: "Sur le fragment prélevé de la face antérieure du thorax, on voit que la peau est le siège d'une infiltration sous épithéliale limitée. L'infiltrat ne détruit pas la structure de la peau et soulève l'épithélium. Il est fait de cellules à grand noyau clair,

parfois bourgeonnant, posédant un gros nucléole et réseau chromatineux, condensé, en mottes irrégulières, Le cytoplasme est r;eduit. Cette localisation sous épithéliale assez bien limitée et les caractères cellulaires sont tout à fait évecateur d'une réticulose type LETTERER-SIWE (Dr.WATCHI).

Quant à la biopsie ganglionnaire pratiquée - on note que le ganglion présente une capsule épaisse. Il existe une petite infiltration hystiocytairc et lymphocytaire des vaisseaux de la capsule et de la graisse péri-ganglionnaire. On note une dilatation des sinus lymphatiques, et une raréfaction des follicules clos. Ceux-ci sont bordés par un mince liseré lyumphocytaire, leur centre germinatif est hyperplasié.Le reste du tissu ganglionnaire, qui a conservé son architecture, ast fait d'une prolifération de cellules réticulaires sans monstruosité. Certaines cellules des sinus possèdent un cytoplasme abondant, surchargé, en lipides et pourvu d'un noyau irrégulier.Ces cellules sont de souche réticulaire et sont engraissées, xanthélasmisées. La paroi des vaisseaux est épaissie.

En conclusion :Réticulose histiocytaire de type LETTERER-SIWE (Dr.WATCHI).

La ponction biopsie du foie nous donne un résultat temporaire et moins net. Elle objective une progression nette du processus scléreux. Les espaces portes sont encore plus nettement épaissis par la fibrose richement cellulaire, comparable à celle déjà notée sur la première biopsie, mais il existe maintenant:

1/ Une hypertrophie collagéne, épaississant les fibres grillagées bordant les travées de REMAK, s'insinuant entre les hépatocytes par place, et en isolant de petits groupes amorçant un bouleversement de l'architecture radiée normale.

2/ Une rétention biliaire nette, prédominante au niveau des capillicules biliaires. Il n'est retrouvé qu'une canalicule biliaire dans les espaces porte dénombrés, le canalicule a un epithélium indemne, sa lumière réduite ne contient pas de pigment biliaire.

3/ Une hyperplasie kupfferienne diffuse, La majorité des cellules de Kupffer sont nettement hypertrophiées, parfoise même, il existe une prolifération cellulaire dilatant les travéen.Aucune monstruosité n'est notée. Enfin certains de ces éléments réticulaires sont bourrés de pigments biliaires. Les hépatocytes ne présentent qu'une discrète clarification cyto-plasmique.

Au total ; Firbose portale et intertrabéculaire à tendance disséquante. Rétention biliaire importante dans les cellules et les capillicules. Prolifération Kupfferienne nette (Dr WATCHI)

L'évolution de la maladie se fait, vers une aggravation progressive de tous les symptômes. La nouvelle poussée est composée d'éléments purpuriques s'étendant sur l'abdomen, l'épaule droite, le thorax dessinant les 2 bords paravertébraux, sur la cuisse puis sur les paupières supérieures et inférieures. Ce sont des papules d'aspect squameux et purpurique, d'âge différent, confluants ou isolés, donnant un aspect typique de réticulose.

L'ictère persistera tout le temps de la maladie, ayant tendance à décroître au début, puis au cours des derniers mois va s'accentuer, foncer, et devenir gris, verdâtre vers la fin de l'évolution.

Les urines vont rester foncées et les selles décolorées.

L'ascite va se maintenir jusqu'à la fin, en augmentant de volume malgré quelques ponctions évacuatrices.

Vers le 3I/3/6I : les oedèmes des membres apparaîtront, d'abord aux membres supérieurs gauches et à la première partie latérale gauche du thorax, puis l'oedème des membres inférieurs (gardant le godet) enfin vers Juillet 6I, apparition d'oedème de la face surtout au niveau des paupières qui sont gonflées, tuméfiées, plus marqués à gauche.

L'aboomen restera tout le temps volumineux avec une circulation collatérale, un gros foie qui va augmenter de volume, atteignant vers la fin de la maladie, 12 cm. sur la ligne mammelonnaire et restant toujours dure. La rate sera toujours palpable.

Le I/4/6I, apparition de la première adénopathie au creux axillaire. Vers le 28/10/6I apparition des adénopathies sous angulo maxillaire, faites de ganglions gros, fermes, indolores, mobiles, sans périadénite, au nombre de 2 à 3/chaque côté de Il existe également une adénopathie inguinale de consistance molle.

Le 15 avril 196I, l'enfant présente une rougeole typique avec signe de Koplick et erruption maculaire cervico-thoracique,

qui va évoluer normalement vers la guérison.

Le 18 avril 196I, surviennent des signes de dyspnée avec toux et quelques râles diffus; cette dyspnée, pendant quelques temps, disparaît mais réapparaîtra vers fin mai pour persister plus ou moins, jusqu'à la fin de la maladie.

Des examens complémentaires sont demandés dans les derniers mois de l'hospitalisation : la radiographie du thorax montre un aspect de fibrose pulmcnaire.

Hémogramme : G.R. 4.320.ooo; G.B. I5.800; Neutrophiles 77%; Eosinophiles 3% Lymphocytes 16% Monocytes 4%

Valeur globulaire 0,57; Hémoglobine 49%-7,2 gr.

Protides 59 gr.

Bilirubine directe 90 mg. Bilirubine indirecte 40 mg; Cholesterol 1,60;

Test de floculation ; Thymol 58 U.V.; Ganger faiblement positif;

B.S.P.-Rétention aprés 10 minutes 30% ; rétention après 30 minutes 10%;

L'état général de l'enfant va s'aggraver de jour en jour, de plus,apparaît une exophatalmie importante accompagnée d'éléments jaunes autour des cils (dépôt xantique ou éléments de la maladie) avec aggravation de tous les symptômes.

Son traitement durant son séjour, dans le service, a été composé de :

Cortisone : 50 mg par jour, pendant 14 mois - dose dégressive

Hexacycline : 4 millions par jour pendant 6 mois.

Mycostatine : 1 comprimé par jour pendant 6 mois.

Chlorure de K. 1 g par jour pendant 6 mois 1/2

L'enfant quitte l'hôpital sur la demande de sa mère, le 2 novembre 1961 dans un état désespéré et nous apprenons sa mort quelques jours plus tard (le 12/11/61). L'enfant ayant quitté notre service, nous n'avons malheureusement pû pratiquitté notre service, nous n'avons malheureusement pû pratiquer l'autopsie.

En résumé ;

Il s'agit d'un enfant de deux ans et demi, né par césarienne pour une incompatibilité foeto-placentaire (ictère dès la naissance, traité par une exsanguino-transfusion). Bien portant les premiers 18 mois de sa vie, aucune maladie, hormie une courbe pondérale insuffisante (9 kgs à 18 mois).

A 18 mois l'enfant est admis à l'hôpital de Caen pour une cirrhose du foie importante avec ictère et associée aux troubles respiratoires et trophiques. Après un mois de séjour l'enfant sort du service avec le diagnostic d'une cirrhose d'étiologie non précissée.

Pendant 5 mois, l'enfant restera chez lui dans un état stationnaire, puis il sera de nouveau amené à l'hôpital, cette fois dans le service de Monsieur le Professeur JULIEN MARIE à PARIS pour un ictère évident généralisé, cutanéo-muqueux, avec des urines foncées et selles partiellement décolorées. L'examen révèle un gros foie de consistance dure et non bosselé , une grosse rate dépassant de quatre travers de doigt le rebord costal.

Il existe une ascite dont l'évacuation est difficile.

L'ictère est dissocié, avec présence de pigments biliaires mais absence de sels.

Les examens complémentaires montreront une importante atteinte fonctionnelle du foie, avec taux de bilirbine directe fortement augmentée, posant le diagnostic d'un ictère par rétention. D'autre part la numération et formule sanguine montre une légère anémie avec hyperleucocytose. La ponction biopsique du foie confirme le diagnostic d'une hépatite chronique avec cirrhose par cholostase, mais démontre l'absence d'une infiltration rét culaire.

Par ailleurs on note la présence d'une éruption cutanée typique avec nombreuses adénopathies dont d'ailleurs la ponction biopsie de la peau et des ganglions confirme le diagnostic de réticulose histio-monocytaire type LETTERER-SIWE. En effet il existe également de nombreuses lacunes osseuses (costales et crâniennes) et le parenchyume pulmonaire un aspect granité qui se précisera au cours de la maladie et qui ira en s'aggravant malgré le traitement, dont la base est la corticothérapie. L'ictère va augmenter d'intensité, virant vers la période terminale au vert grisâtre . Tous les autres signes cliniques vont s'aggraver: nouvelles poussées éruptives, augmentation des adénopathies, accentuation des troubles respiratoires, apparition des oedèmes généralisés avec exophtalmie dans les derniers jours de la vie.

L'état de l'enfant est désespéré à sa sortie du service, et il mourra après une durée totale de maladie de 14 mois.

Examens complémentaires et épreuves hépatiques

	Examen à Caen	Service					
		Mars 196I	Avril 196I	Mai 196I	Juin 196I	Juillet 196I	Sept.196I
Numération formule	G.R.:3800000 G.B.: 9.600 P.N.:56% L : 27% E : 0 G.L. : 16 M. : 1 R. : 1	24/3/6I G.R: 3830000 G.B. 11.600 P.N. :66 L. :25 M. : 9 Plaquettes 500.000 H.B. : 60%	19/4/6I Réticul.3% 7/4/6I Plaquettes 325000mm3	4/5/6I G.R.3I00000 G.B.13.800 P.N.: 63% Plaq. 295000Mm3 G.R.3860000 G.B. I9000 P.N. 75% Plaq.395000	9/6/6I G.R.3820000 G.B.17.000 P.N. 69% H.B.8,2g °/oo 60%	27/7/6I G.R.3470000 G.B.16.400 P.N. 76% L. 17% M. 7% H.B. 52%	G.R.4320000 G.B.15,800 P.N. 77% H.B. 49% 7,2g
V.S.	55-87	24/3/6I 7I - 110	I9/4/6I I2 - 28	2/5/6I 28 - 66	9/6/6I 47 - 83		
V.Glob.	0,96			12/5/6I 0,63	9/6/6I 0,78	27/7/6I 0,80	0,57
IONOG. Sang		24/3/6I Na 134 K 4,2 Ca 93 mmg P. 30 mmg Phosphatase 52, 5 UB RA 38 V					
ELECTROPH.	Prot. 68g. Alb. 35 Glob. 1 10 2 17 16 22 Rap.A/G=0,53	24/3/6I Prot.56g Alb. 54 Glob. 2 13,1 17,6	6/4/6I Alb.39,7 Glob 16,6 1 14,9 2 16,6 22,2			Prot.59g	

Examens complémentaires et épreuves hépatiques (suite)

	Examen à Caen	Service					
		Mars 6I	Avril 6I	Mai 6I	Juin 6I	Juillet 6I	Sept.6I
CHOLESTEROL TOTAL Estérifié	6,76 4,46 Rap.Chol.T/E 0,66	23/3/6I 22%(N 70%)	17/4/6I 1,85 Lipides 7,50	4/5/6I 2,50		2,20 0,90	1,60
TAUX de Prothrombine	107%	23/3/6I 34% Méth.Dif. Proth.32% Proconv.36% Proacc. 90%	5/4/6I 65% Méth.Dif. Proth.100% Proconv.70% Proacc. 95%	2/5/6I 85%	69%		
Examen de l'hémostase	Résistance à l'héparine T.C. de 15%	24/3/6I T.T. 1,30 T.M. 1,30 31/3/6I T.T. 1,30 T.M. 1,45	2/5/6I T.T. 1,30 T.M. 1,45				
Urogramme Sang : Urines:	0,27	23/3/6I 0,15	7/4/6I Pigments biliaires +++				
Bilirubine directa indirecte	5 MG 13 mg	24/3. 31/3 42mg 80mg 40mg 17mg	11/4/6I 78 mg 12 mg	2/5/6I 82 mg 58 mg		70 mg 55 mg	90 mg 40 mg
Test de floculation		24/3/6I Thymol 75,6 U.V.		2/5/6I B.S.P. après 10' :15% 30' : 5% Thymol 2I U.V		B.S.P. après 10' : 30% 30' : 10% Hanger faiblement + Thymol 58 U.V	

Examens comlémentaires et épreuves hépatiques (suite)

	Examen à Caen	Service					
		Mars 6I	Avril 6I	Mai 6I	Juin 6I	Juillet 6I	Septembre 6I
Transaminase			glutamique pyruvique : 191 (N.20 - 20) glutamique oxaloacétique 83 (N.20 - 15)				
Myélogramme			lignée gran.60% lignée roug.33% lignées diverses lympho 3% plasmocyt.4%				
Ponction biopsie	Foie, pas de trace de proli rét.mais début de cirrhose		8/4/6I peau,ggl.réticulose hstiocytaire type Letterer-Siwe			2I/7/6I Foie-fibrose portale et intratrabéculaire tendance disséquante, rétention bili. prol.Kupfférienne nette - Cirrhose par cholostase-	
Examens radiologiques	à partir de Mars 196I jusqu'à Septembre 196I Oesophage: Pas d'image de varice, compression de l'oesophage par le foie. Squelette : Ostéoporose diffuse avec troubles de trabéculation, lacunes costales et craniennes (pariétales gauches et frontales) Poumons : Un parenchyme pulmonaire d'un aspect granité qui va se préciser sur les clichés successifs faits au cours du séjour de l'enfant dans le service.						

La rareté de cette forme clinique de la maladie de LETTERER-SIWE, avec l'ictère comme signe clinique prédominant, et sachant que l'hépato-splénomégalie est très fréquente, presque constante dans cette affection, contrairement à l'ictère qui lui, est exceptionnel, nous a incité à consulter la nombreuse bibliographie; ce qui nous a permis d'isoler quelques autres observations décrivant cette nouvelle forme particulière et si rare de la réticulose histio-monocytaire avec ictère, semblable à la nôtre.

Nous avons trouvé utile de citer ces quelques observations parues jusqu'à l'heure actuelle, en essayant de comprendre cette affection si polymorphe et si mystérieuse en même temps.

- EXPOSE DES AUTRES OBSERVATIONS -

OBSERVATION N°I -

En 1940, WALLGREN a attiré l'attention sur cette nouvelle forme de la réticulose avec ictère, en publiant un cas :

Il s'agissait d'un enfant de 2 ans et 4 mois, présentant à l'hospitalisation : D'abord une éruption cutanée caractéristique, puis 4 mois aprés, un ictére généralisé, qui décroîtra d'intensité après une durée de 15 jours, cependant le sub-ictère persistera jusqu'à la fin de la maladie.

Far ailleurs, l'enfant présentera une hépatomégalie assez importante, une rate toujours palpable, une adénopathie cervicale, une lésion osseuse au niveau du fémur et une légère anémie avec hyperleucocytose.

Les examens des urines et des selles, montreront la présence des pigments biliaires qui resteront constants jusqu'au dernier jour de la vie.

Au cours de l'autopsie pratiquée à la mort, le foie attirera particulièrement l'attention, d'un aspect jaune vert, dure de consistance, avec une abondance des nodules lymphatiques dans la région portale, quelques uns atteignant la taille d'une noisette et envahis par la prolifération réticulaire.

A l'examen hystologique du foie on voit surtout une prolifération des novueaux canalicules biliaires et des néo-vaisseaux entourés d'un processus inflammatoire avec une infiltration lympho cytaire, existence d'une dégénérescence diffuse du parenchyme. Les cellules de Kupffer sont normales. Aucune prolifération réti-

culaire n'est remarquée.

En conclusion, il s'agissait d'une hépatite chronique fibreuse de la maladie de LETTERER-SIWE.

OBSERVATION N°2 -

En 1951, VESLOT avec ses collaborateurs, publia en France, pour la première fois, un cas de réticulose histocytaire avec ictère. Il s'agissait d'un enfant âgé de 14 mois, pesant 4 kg. 750 à la naissance, alimenté correctement. La croissance est régulière et satisfaisante. L'étude des ascendants et des collatéraux ne révèle rien de notable. Aucun épisode pathologique marquant avant Octobre 1949.

Une chute au début du mois d'Octobre 1949 détermine une fracture de la clavicule gauche, aussi ne fait-on guère attention à une anorexie légère et progressive, dont le début paraît coincider avec le traumatisme, pas plus d'ailleurs qu'à quelques éléments de purpura en regard du cal claviculaire.

Fin octobre la fièvre va s'installer à 38,5°, et persister jusqu'à la fin de l'évolution.

Il existe une certaine pâleur, les urines sont foncées. Un mois après le débud de la maladie, les téguments deviennent ictériques, et jusqu'à l'hospitalisation (au début de Novembre 1949) l'ictère va s'accentuer, le purpura va s'étendre, et enfin un léger oedème malléolaire apparaît. A l'hospitalisation, il avait 14 mois, et pesait 10 kg 350. Les téguments sont de couleur paille, et les conjonctives jaunâtres. Les urines foncées.

contiennent des pigments biliaires mais pas de sels biliaires. Les selles sont un peu décolorées, mais ne le seront jamais complétement, même â la phase terminale de la maladie lorsque l'ictère aura atteint son maximum.

Le foie sera ferme de consistance, augmenté de volume et la rate percutable est également augmentée de volume. Des pétéchies couvrent toute la face antérieure du tronc d'un caractère particulier, très nombreuses, presques confluantes. Chaque élément est papuleux, surélevé, doux à la palpation. Pas d'hémorragie cutanée, muqueuse et viscérale à noter.

A l'examen complémentaire on note la présence des pigments biliaires dans les urines. L'exploration fonctionnelle du foie marque une atteinte de la fonction hépatique (Thymol test-Mac Lagan 180; Chloestérol estérifié 0,62; Cholestérol total 3,80; lipide 9,7, protéines totales 4I,40; sérum albumine : 25,60; sérum - globuline : 15,80; le rapport albumine-globuline :1,60; glycémie : 0,80) Par ailleurs on note une anémie remarquable (globules rouges : 2,500.000) qui persistera jusqu'à la fin de l'évolutin.

L'examen radiologique découvre des lacunes craniennes de taille différente; l'évolution de la maladie se fera vers l'aggravation de tous les signes cliniques : l'ictére va foncer prenant un teint jaune olivatre, les éléments cutanés vont augmenter de nombre et s'étendre vers l'abdomen et la face. Les gencives prendront un aspect ecchymotique mais sans hémorragie. Les amygdales seront tuméfiées et prendront un aspect gélatineux et violacé.

L'enfant va mourir au bout de 15 jours d'hospitalisation.

L'examen anatomo-pathologique fait aprés l'autopsie montre : une teinte jaune ocre de la totalité des organes et la présence d'uneascite d'une couleur jaune ocre. Par ailleurs les organes ont l'air normaux, vésicule est sans bile, on note la présence de nombreux ganglions mésentériques, les poumons sont truffés de nodules jaunâtres et de taille différente.

L'examen hystologique des organes (poumons, méninges, rate, surrénales, ganglions, peau) montre une infiltration réticulaire plus ou moins dense, diffuse, avec des cellules réticulaires de taile différente. Quant à l'examen hystologique du foie, on remarque la présence des lésions diffuses, considérables, d'une hépatite diffuse avec disparition des travées cellulaires, des zones de nécrose, une rétention biliaire notable et une infiltration d'hystiocytes et monocytes.

En conclusion, il s'agit d'une réticulose maligne avec ictère.

OBSERVATION N°3-

En 1952, R.A NELSON et son collaborateur publient un cas à propos d'un enfant de 16 mois, hospitalisé dans leur service en 1950.

Enfant né normalement, de parents en bonne santé, avec un poids de naissance satisfaisant. Il conserve un bon état général, une croissance normale jusqu'à l'âge de neuf mois. Au neuvième mois de sa vie il présente une infection respiratoire avec otite

suppurante. Peu de temps après guérison semblante, l'enfant pré - sente une éruption cutanée au niveau du cuir chevelu, qui résiste au traitement. A l'âge de 14 mois, l'enfant présente une augmentation du volume de l'abdomen. 3 semaines avant l'hospitalisation il présente une période diarrhéique (pendant 6-7 jours) avec les selles jaunes muqueux.Deux semaines avant l'hospitalisation les urines seront rares et sombres. Le 16 mars 1950, l'enfant sera hospitalisé dans un état mauvais et fébrile. Il présente par ailleurs une forte dénutrition, il est sous développé, très pâle et iritable. Sur la peau du thorax et de l'abdomen on découvre une éruption formée de pétéchies hémorragiques typiques avec une dermatite séborrhéique du cuir chevelu. On note la présence d'un sub-ictère, et 5 jours après l'hospitalisation l'ictère deviendra net. EN même temps, l'enfant présente une otite bilatérale purulente accompagnée de quelques adénopathies cervicales et inguinales.

Le foie et la rate sont augmentés de volume, la radiographie du poumon montre une infiltration de deux champs pulmonaires type miliaire.

Les examens complémentaires montrent l'exitence d'une anémie avec une légère hyperleucocytose. L'évolution de la maladie se fait vers l'aggravation de tous les signes cliniques : un emphysème sous cutané apparaît, l'ictère augmente d'intensité, l'éruption cutanée va s'intensifier. L'enfant vamourir dans un état de dyspnée grâve et axphyxiante.

Au cours de l'autopsie pratiquée, on constate; un emphysème

astinal, sous cutané avec atélectasie pulmonaire. Au niveau des poumons on note une infiltration réticulaire, d'ailleurs tous les organes, sauf le foie, sont envahis par des cellules réticulaires. Au niveau du foie, on note la présence de foyers purulents et de dégénérescence fibreuse, on trouve également un foyer d'infarctus récent.

Cette fois aussi il s'agissait d'une maladie de LETTERER-SIWE dans sa forme ictérique.

OBSERVATION N°4 -

En 1956, P.BEYER, avec ses collaborateurs, publie un cas de la maladie de LETTERER-SIWE, qui réunissait en méme temps les signes cutanés pulmonaires, l'ictère et l'ascite shez un enfant de 10 mois.

Il s'agit d'une petite fille née normalement de parents bien portants, le développement se fait normalement jusqu'à l'âge de trois mois. A cette âge, une infection grâve oblige l'hospitalisation. Les examens radiologiques du thorax, l'hémoculture et les examens sanguins n'apportent aucun éclaircissement Ayant quitté le service prématurément fait une rechute 8 jours après sa sortie. Hospitalisée de nouveau avec des signes infectieux importants (temps. 40°, dyspnée avec battement des ailes du nez, toux sèche quinteuse) l'enfant est sous développé et pèse 4 kg, 850 à l'âge de 3 mois 1/2. L'abdomen est le siège d'une éruption érythémateuse squameuse, visible également au niveau du

front et des plis de flexion, mais de beaucoup plus atténuée. A l'auscultation pulmonaire on découvre que quelques râles humides, par contre l'examen radiologique montre un aspect réticulo granité par endroit.

Hématogramme montre une légère hyperleucocytose avec une légère anémie. L'enfant quitte l'hôpital après un séjour d'un mois, dans un état nettemment amélioré, mais les lésions cutanées et pulmonaires persistent.

L'état général de l'enfant reste à peu près bon pendant 5-6 mois, puis vers l'âge de 10 mois il est ramené à l'hôpital dans un état d'hypotrophie net (pèse que 7 kg. 60) avec un ictère net et une erruption cutanée persistante prédominant nettement au niveau du tronc et de l'abdomen. Ce sont des èléments érythémateux papuleux de tendance desquamative et confluante.

Par ailleurs on note la présence des adénopathies inguinales, axillaires, cervicales et sous maxillaires de taille différente.

Amygdales saillantes, criptiques, congestionnées, de couleur violacée.

La respiration est normale, mais au niveau des poumons, les images radiologiques précédemment trouvées persistent. L'abdomen est balloné, l'ombilic est saillant, le foie est très augmenté de volume, alors que la rate est légèrement plus grande que la normale. Cependant on note surtout un ictère généralisé qui apparaît 15 jours avant l'hospitalisation. Les urines sont foncées

mais par contre les selles ne sont pas décolorées.

Les examens complémentaires faits à plusieurs reprises donnent le résultat suivant: une nette anémie avec mononucléaires type monocyte jeune dans le sang et la moelle, d'un taux anormalement élevé. Présence de bilirubine et urobilinogène dans les urines tout le long de l'évolution de la maladie.

Les hépatiques+/(bilirubine directe 49 mmg, bilirubine indirecte 9 mmg; taux de prothrombine 16%; cholestérol 1g,30 ; protéines totales 45,59%; albumine 2I,1 : globuline α 16,34; globuline β 14,o2; globuline γ 7,64; le rapport A/G/0,86 Mac Lagan + à 0,70). La radio du squelette ne donne aucune anomalie osseuse.

L'évolution de la maladie se fait vers l'aggravation de tous les symptômes cliniques : l'ictère fonce, l'abdomen augmente de volume, l'ascite apparaît, ainsi que l'oedème des membres inférieurs, prenant le godet, puis il se généralise, et le purpura s'étend. L'enfant meurt une dizaine de jours après la dernière hospitalisation.

L'autopsie pratiquée, nous fourni des résultats plus complets : il s'agit d'un ictère grave généralisé avec des lésions cutanées typiques. D'une présence de nombreux ganglions pulmonaires et mésentériques. Au point de vue des examens hystologiques de la peau et des ganglions de la rate, de la moelle osseuse, des poumons, des amygdales, du tube digestif montrent une prolifé-

+/ donnent une image de l'atteinte importante des fonctions hépatiques

ration réticulo-hystiomonocytaire très nette. Quant à l'examen du foie, on trouve une cirrhose biliaire lisse du type insulaire et périportal. Le parenchyme hépatique est parsemé de nombreux ilôts de sclérose jaune avec quelques éléments inflammatoires, mononucléaires, et de nombreux néo-canaux biliaires. Par ailleurs on note une forte surcharge biliaire du foie.

En conclusion, il s'agit donc d'une affection du système, du type LETTERER-SIWE caractérisée par une pneumoréticulose bulleuse, une réticulose cutanée et une cirrhose biliaire.

OBSERVATION N°5 -

En 1959, OLMER Michel-Jean, pour sa thèse de doctorat, publie parmi ses sept observations un cas de réticulose avec ictère.

Il s'agit d'un petit garçon né normalement, avec un poids de naissance de 3 kg.700 bien portant jusqu'à l'âge de 11 mois. A cette date apparaît sur le dos, l'abdomen et le cuir chevelu une éruption baptisée "prurigo". La température est à 39°-40°. L'état général est très mauvais. Quelques antibiotiques sont donnés, mais sans aucune amélioration de son état. Six mois après, l'éruption persiste et il y a en plus l'installation d'une otite bilatérale (qui a nécessité une paracenthèse) et surtout l'ictère généralisé parfaitement visible au moment de l'hospitalisation.

A l'examen on note, que les téguments et les conjonctives sont légèrement ictérique. Sur le dos, l'abdomen, et le cuir

chevelu on remarque une éruption papuleuse avec des plaques excoriées par grattage. La rate et le foie sont hypertrophiés.

Les examens de laboratoire montrent l'existence d'une nette anémie avec hyperleucocytose et surtout une atteinte des fonctions hépatiques (Hanger +++; Mac Lagan 8,6 UV. Gamma-globuline 24,1; Cholestérol 2g96; bilirubine totale 45 mmg, bilirubine indirecte 44 mg). Dans les urines ont remarque la présence des pigments biliaires.

La biopsie cutanée confirme le diagnostic de la réticulose histiocytaire. Malgré le traitement dont la base est la cortisone et les antibiotiques, l'enfant meurt au bout de deux mois d'hospitalisation, à l'âge de 18 mois.

Des examens plus approfondis, par autopsie, n'ont malheureusement pas pu être pratiqués.

En résumé : la maladie de LETTERER-SIWE à forme intérique avec lésions cutanées et hépatosplénomégalie chez un nourrisson de 18 mois, qui a rapidement évolué vers la mort.

OBSERVATION N°6 -

En 196I, E. ARON et ses collaborateurs décrivent un cas de réticulose hystiomonocytaire maligne à localisation multiple.

Cette fois il s'agit d'un adulte, âgé de 56 ans, qui présente dans une première phase, des troubles graves du rythme cardiaque irréductibles par la thérapeutique actuelle, puis un ictère du type obstructif.

Le diagnostic de réticulose hystiomonocytaire maligne

est posé grâce à la biopsie de nodules dermo-hypodermiques.

Le malade est hospitalisé pour suspicion d'un infarctus du myocarde (il présentait en effet tous les signes d'infarctus) malgré une T.A. = 17/10 et amélioration des signes physiques, il garde tout le long de sa maladie des troubles du rythme cardiaque (des crises de tachycardie paroxystique par fibrillation auriculaire)

Par ailleurs, il présente un foie augmenté considéraablement de volume mais pas de splénomégalie, ni adénopathie. Onnote également ne éruption cutanée typique au niveau de l'abdomen, une maladie de Parkinson depuis deux ans et surtoût un ictère généralisé un mois après le début des premiers troubles du rythme cardiaque.

L'ictère augmente d'intensité et fonce régulièrement jusqu'à la teinte jaune verdâtre.

Les urines sont foncées, et les selles décolorées.

Les examens complémentaires montrent qu'il existe un ictère par rétention biliaire, une urémie à 0,74 gr. une cholestérolémie, à2g,18; une augmentation importante de la phosphatase alcaline (9,8 unités LARY).

Les béta et alpha globulines sont augmentées considérablement on note également une légère anémie et une hyperleucocytose .

La ponction biopsie du foie donne l'image d'une inflammation intense composée de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires, cependant on ne remarque aucune trace de fibrose.

Dès que le diagnostic a été confirmé, le malade est soumis au

traitement de la corticothérapie. Tous les signes cliniques diminuent d'intensité mais l'évolution de la maladie sera fatale pour le malade et il mourra deux mois après l'hospitalisation.

Au cours de l'autopsie pratiquée, on note, l'existence d'un ictère diffus généralisé d'une infiltration réticulaire diffuse de la presque totalité des organes (coeur, poumons, pancréas, rein, surrénales, hypophyses, encéphales, peau) et surtout au niveau du foie, ou on remarque une infiltration d'éléments histiocytaires à noyau irrégulier, disséminé dans le parenchyme hépatique. Les cellules à composition polymorphe, provoquant une large destruction des cellules parenchymateuses, accompagnées d'une nette sclérose interstitielle. La papille de Vater montre une tuméfaction provoquée par une prolifération réticulo histiocytaire qui détruit très largement l'épithélium de revêtement et les glandes de la muqueuse.

En conclusion, il s'agit, d'une réticulose histiomonocytaire maligne à évolution apyrétique avec localisation multiple essentiellement cutanée et hépatique.

A côte de ses observations bien détaillées, nous trouvons intéressant d'attirer l'attention sur tois autres observations de la maladie de LETTERER-SIWE ou, l'ictère apparaît à la période terminale, danas l'évolution de la maladie.

OBSERVATION N°VII -

C'est en 1950, que Mlle VIGOUROUX Madeleine, décrit un des cas, dans sa thèse pour le Doctorat en Médecine.

Il s'agit d'un enfant de 2 ans et demi, hospitalisé pour une tuméfaction des maxillaires. La maladie débuta par des douleurs alternant de la hanche droite à la hanche gauche, une anorexie, un état subfébrile puis une névralgie faciale se terminant par une tuméfacion bilatérale des maxillaires. Les tuméfactions sont fermes au début, bien enchassées dans l'os, mais vite ramolies et fluctuantes. Par la suite les oedèmes vont envahir les orbites, puis une exophtalmie va apparaître.

Il existe une gène à la mastication, considérable. L'état général est mauvais, l'appétit médiocre. Au cours de l'évolution de la maladie,des adénopathies régionales, cervicales et inguinales apparaissent. La rate et le foie augmentent de volume. L'évolution se fait alors vers l'aggravation de l'atteinte de l'état général, puis gène de la marche, les douleurs devenant de plus en plus intolérables; des lésions buccales s'installent ainsi que de nombreuses lésions tumorales; des oedèmes généralisés entraînant des yeux exorbités et une cécité. Une dizaine de jours après l'hospitalisation l'ictère franc, généralisé de teinte gris

jaune sale, précède la mort qui survient environ deux mois après le début de la maladie.

En résumé, il s'agit d'un syndrome tumoral osseux, multiple et diffus prédominant sur les os de la face mais atteignant plusieurs territoires déterminant des signes secondaires de localisation avec une hépato-splénomégalie modérée et un ictère grave terminal. Malheureusement l'autopsie n'a pas été pratiquée.

OBSERVATION N° VIII

En 1955, J.R. GRISLAIN et ses collaborateurs publient une autre observation de la maladie de LETTERER-SIWE, avec un ictère grave terminal.

Il s'agit d'un enfant le 14 mois qui présente des signes cliniques caractéristiques.

Une hépato-splénomégalie considérable, des adénopathies nombreuses, puis une éruption cutanée, minime, de 4 éléments au début de la maladie, augmentant de nombre avec l'évolution de la maladie. Par ailleurs on découvre à l'examen radiologique une atteinte pulmonaire sans signe clinique. Par contre aucune lésion osseuse n'est découverte.

Neuf mois aprés le début de la maladie, apparaît un ictère progressif, généralisé, fonçant de jour en jour, avec les urines très colorées et les selles décolorées.

Sous la corticothérapie l'ictère régresse franchement, malgré tout l'enfant meurt un mois après les premiers signes

cliniques de l'ictère.

La ponction biopsie de la rate et du foie montre une cirrhose monocellulaire d'origine réticulinique.

Malheureusement l'autopsie a été refusée par les parents.

En résumé il s'agit d'une réticulose hystio-monocytaire maligne à évolution prolongée grâce à la corticothérapie, avec un ictère terminal probablement dû à une hépatite infectieuse surajoutée.

OBSERVATION N°IX

En 1956, J.LEBON et ses collaborateurs, publient un cas de réticulose histiomonocytaire d'évolution subaiguë avec un ictère grave terminal. Le malade a 36 ans, indigène. Il présente comme premiers signes de la maladie des accès fébriles espacés et de discrètes adénopathies cervicales. Puis la fièvre devient continue l'état général s'altère et enfin une hépato-splénomégalie apparaît suivie d'un ictére grave.

Le bilan fonctionnel du foie montre une baisse de cholestérolémie, de prothrombine et des protides, et inversion du rapport albumine-globuline. Le test de HANGER est perturbé. Il existe une néphrite avec albuminurie, azotémie et cylindrurie. La ponction biopsie du foie montre au sein du parenchyme des nappes plus ou moins étendues des cellules essentiellement réticulaires, plus accéssoirement lymphocytaire.

Certains éléments réticulaires ont des noyaux volumineux,

irréguliers, hyperchromatiques, fortement nucléolés parfois en mitose.

Il n'existe pas de bariolage cellulaire, cependant on note une dilatation légère des sinus intralobulaires et une abondance anormale des pigments biliaires intracellulaires.

Le malade meurt au bout de 13 mois d'une maladie d'évolution maligne.

En conclusion, il s'agit d'une réticulose métaplasique maligne du type histiomonocytaire.

- COMMENTAIRE DES OBSERVATIONS -

Au total il s'agit donc d'une affection de type réticulo-histiomonocytaire ou maladie de LETTERER-SIWE, caractérisée par une prolifération polymorphe dans le cadre de l'architecture préexistante. Il est frappant de constater dans cette affection si fréquente et polymorphe, accompagnée constamment par une hépato-splénomégalie que l'ictère apparaît comme un syndrôme clinique extrêment rare. Ainsi on peut voir que pour environ 2IO observations publiées jusqu'à ce jour , on n'a isolé qu'une dizaine de cas de réticuloses avec ictère comme signe clinique prédominant.

De part sa symptomatologie et son évolution elle se rapproche beaucoup de la réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson, variété clinique, si bien décrite par Monsieur le Professeur Juline MARIE et ses collaborateurs, à exception près, que cette fois il s'agit d'une nouvelle forme clinique de la maladie où l'ictère est dominant et constant.

Si on revoit toutes les observations, où les auteurs attirent l'attention sur ce nouveau facteur de la maladie, on constate que l'ictére n'apparaît jamais comme un signe précurseur de l'affecion, bien que ce soit toujours des signes cliniques typiques qui la précède (éruption cutanée, troubles respiratoires avec atteinte du parenchyme pulmonaire et osseux, avec une hépato-splénomégalie toujours présente).

Il apparaît la pluspart du temps après un crtain délai,

soit aprés le début des premiers signes de la maladie, soit après quelques jours, soit après quelques semaines ou même après plusieurs mois de l'évolution, auquel cas il prend le caractère d'un ictère terminal.

Du point de vue clinique c'est un ictère, soit discret au débût comme c'est le dans le cas de VESLOT et NEISON, par un changement de couleur des urines, ou par les selles qui commencent a être décolorées, se généralisant par la suite, fonçant, changeant de couleur, allant d'un jaune simple jusqu'àun jaune verdâtre ou grisâtre, constant tout le long de l'évolution de la maladie, changeant d'intensité suivant le moment et le traitement que le malade subit, mais ne disparaissant jamais complètement.

D'autre part, il peut s'agir d'un ictère d'emblée généralisé comme c'est dans les cas de WALLGREN,ARON, OLMER et BAYER, soit terminal survenant dans les derniers jours de la vie, prenant un aspect généralisé, compliqué et très grave, comme signe d'une complication surajoutée aux symptômes cliniques graves existants.

C'est Mademoiselle VIGOUROUX, Messieurs LEBON et GRISLAIN, qui nous signalent cette forme d'ictére grave et terminal.

En étudiant bien la nature de cet ictère, on ocnstate qu'il ne s'agit dans aucun cas d 'un ictère par hémolyse.

La plupart des cas publiés jusqu'à présent, n'ont pas pu être bien étudié, ni bien précisés, pour une cause ou pour une autre, certains exames complémentaires que l'on a pu obtenir, nous montrent qu'il s'agit dans chaque cas d'un ictère par retentionn.

Il nous est difficile d'expliquer l'étiologie de cette rétention biliaire cependant du point de vue biologique, on sait, que c'est un ictère dissocié, avec la présence de pigments biliaires, mais l'absence de sels dans les urines, tandis que les selles sont plus ou moins décolorées. Le taux de bilirubine est constamment augmenté et les épreuves fonctionnelles du foie nous montrent une nette perturbation des fonctions hépatiques.

Le plus souvent les auteurs attribuent cette rétention biliaire à une hépatite chronique virale surajoutée, évoluant la plupart du temps vers une cirrhose du foie par cholostase.

Cependant certains pensent que cet ictère est dû à une prolifération diffuse des cellules réticulaires au niveau du parenchyme hépatique provoquant la compression et la destruction des canalicules biliaires intra hepatiques d'où la stase biliaire au niveau du foie, d'autres supposent qu'il est dû à une compression des voies biliaires par les adénopathies dans le voisinage du pédicule hépatique ou à une infiltration réticulaire des voies biliaires extra-hépatiques, provoquant ainsi leur destruction et empêchant l'écoulement normal de la bile, d'où la stase biliaire.

Quant à l'aspect macroscopique du foie, il est toujours considérablement augmenté de volume, dur de consistance, lisse et non bosselé à la palpation.

Grâce aux examens microscopiques qui ont pu être faits par la ponction biopsie du foie chez le malade, ou par prélèvement d'un fragment au niveau du foie au cours des autopsies pratiquées dans cetains cas, on a pu constater qu'il s'agissait la

plupart du temps d'un parenchyme hépatique nettement atteint d'inflammation diffuse avec une dégénérescence fibreuse partielle ou diffuse, et une rétention biliaire considérable, évoquant une hépatite chronique d'origine probablement virale, évoluant dans certains cas vers une cirrhose du foie par cholostase. Cependant rares sont les auteurs qui ont pu mettre en évidence une prolifération, nette des cellules réticulaires et admettre la relation directe entre l'ictére et la réticulose, et encore ils sont assez incertains dans leurs affirmations et penchent plus volontiers vers le diagnostic d'un ictère par rétention dû la plupart du temps à une hépatite virale.

En étudiant toutes ces observations publiées jusqu'à présent, il nous est difficile actuellement de préciser la relation qui existe entre l'infiltration réticulaire du foie, qui est relativement fréquente dans ces cas et l'apparition de l'ictère qui est tout à fait exceptionnelle à l'heure actuelle.

VESLOT avec ses collaborateurs, en décrivant son cas de réticulose avec ictère admet et croît, que l'ictére de son malade est en étroite relation avec une prolifération des cellules réticulaires au niveau du foie, d'ailleurs il est le seul qui explique l'origine de l'ictére de cette façon.Chez son malade celui-ci est apparût progressivement un mois après le début de la maladie et devient généralisé et intense à la fin de l'évolution. C'est un ictère par rétention dissocié avec présence des pigments biliaires dans les urines mais absence des sels, comme c'est le cas avec d'autres réticuloses dans leur forme ictérique. L'épreuve fonc -

tionnelle est considérablement perturbée et le taux de bilirubine direct et de cholestérol nettement augmenté .

Le foie nous donne l'image d'un parenchyme envahi par la prolifération histiomonocytaire, cependant on note aussi la présence d'une hépatite diffuse. VESLOT pense que cette prolifération des cellules réticulo-histiomonocytaires est en étroit rapport avec l'apparition de l'ictère , cependant l'image d'une hépatite diffuse au niveau du parenchyme hépatique peut être aussi bien la cause de l'ictère.

Dans le cas décrit par WALLGREN, il s'agit d'un ictère apparût quatre mois environ après le début de la maladie d'emblée généralisée, mais qui va décroître d'intensité au cours de l' evolution gardant son aspect subictérique jusqu'à la fin de la maladie. Il sera dissocié comme dans le cas précédant, dû à une rétention, avec une preturbation des signes biologiques et fonctionnels du foie. Cependant il sera attribué par l'auteur à une hépatite chronique dégénérative. Une chose est intéressante à noter à propos de ce cas, c'est la présence de nombreux nodules lymphatiques dans la région portale envahie par les cellules réticulaires. On pouvait expliquer l'origine de cet ictère par la présence nodulaire au niveau du foie ce qui provoquerait une stase biliaire considérable, l'auteur lui-même admet la possibilité de la relation entre la prolifération nodulaire de la région portale et l'apparition de l'ictère. Cependant étant donné qu'au niveau du foie il existe aussi une hépatite chronique dégénérative, il admet plus volontiers le diagnostic d'un ictère par

hépatite chronique dégénérative.

Dans le cas décrit par NELSON et ses collaborateurs, l'ictère apparaît progressivement pour devenir généralisé plusieurs mois après le début des premiers signes cliniques de la maladie. Il est dû à une hépatite dégénérant vers une cirrhose du foie probablement par cholostase. D'ailleurs dans son cas, il n'a pas pu mettre en évidence une prolifération réticulaire au niveau du à la présence d'une hépatile.

Il en est de même avec le malade observé par BEYER et ses collaborateurs, a peu d'exceptions près, ou l'ictére cette fois est d'emblée généralisé , mais plusieurs mois après le début de la maladie. Il est suivi d'une perturbation nette des épreuves biologiques et fonctionnelles du foie, c'est un ictère qui persiste dans son intensité et cette fois aussi dû à une rétention biliaire, dont l'origine semble être une hépatite chronique dégénérée en une cirrhose du foie par cholostase.

OLMER décrit un cas semblable d'une réticulose avec ictère et forte perturbation des épreuves biologiques et fonctionnelles du foie. Cependant a défaut des examens anatomo-histologiques, il est difficile de discuter de son cas. On pense qu'il est dû à une hépatite d'origine virale surajoutée.

Le cas que nous décrit ARON et ses collaborateurs est fortement intéressant vue la multiplicité des signes cliniques et la perturbation fonctionnelle de l'organisme dû à un envahis-

sement de tous les organes par les cellules réticulaires, retrouvées au cours de l'autopsie, par l'examen anatomo-histologique approfondi. Chez son malade l'ictère apparaît quatre semaines environ, après le début des premiers signes évidents de la maladie. C'est un ictére par rétention avec troubles considérables des épreuves fonctionnelles et biologiques du foie, persistant, augmentant d'intensité au cours de l'évolution de la maladie. L'examen anatomo-histologique du foie montre que celui-ci est envahi par les cellules réticulo-histiocytaires provoquant une large destruction du parenchyme hépatique normal avec nombreux ilôts de sclérose. Il y a aussi une atteinte des voies biliaires extra-hépatiques par la même prolifération, surtout au niveau de la papille de Vater détruisant l'argement leur épithélium de revêtement et provoquant une forte tuméfaction à leur niveau.

Cenpendant malgré cette localisation cellulaire proliférative tellement marquée au niveau du foie et des voies biliaires, on peut penser que l'ictère est la conséquence de cette prolifération, mais l'auteur est d'avis que son origine est plutôt due à une hépatite virale ou peut être transfusionnelle.

Nous trouvons intéressant de citer les trois observations suivantes : celles de Mademoiselle VIGOUROUX (cas décrit dans sa thèse) de GRISLAIN et ses collaborateurs et de LEBON et ses collaborateurs, où l'ictère était terminal.

Dans le cas que nous décrit Mlle VIGOUROUX, il s'agit d'un enfant qui présente une réticulose dans sa forme purement

osseuse. L'ictére se déclare vers la fin de la maladie, il est franc, généralisé, gris verdâtre; grave, mais faute des examens complémentaires et de l'autopsie il est difficile de savoir si l'ictère est dû à une hépatite surajoutée ou à une prolifération réticulaire.

Il en est de même avec le cas de GRISLAIN. Son malade présente tous les signes de réticulose (hépato-splénomégalie, éruption cutannée, adénopathie) sauf les lésions osseuses. Le malade présente aussi un ictére terminal, grave, généralisé, de couleur gris verdâtre. L'évolution de la maladie dans ce cas a été prolongée grâce à la cortico-thérapie et en même temps on remarquait que l'ictère régressait d'intensité, d'où il déduit qu'il s'agit d'un ictère par hépatite virale. Cette fois aussi faute d'examens plus approfondis (autopsie) il lui est difficile de vérifier son diagnostic.

LEBON avec ses collaborateurs, nous donne des renseignements plus complets. Il nous décrit un cas de réticulose avec ictère grave terminal, sans aucun stigmat d'hémolyse, et où les examens complémentaires d'exploration fonctionnelle du foie découvrent une atteinte importante des cellules cépatiques. D'après eux, l'ictère est dû probablement à une hépatite infectieuse surajoutée, vu qu'à l'autopsie par un examen anatomo-histologique ils n'ont pas trouvé d'adénopathies susceptibles de comprimer les voies biliaires, mais seulement un aspect du foie atteint par une hépatite infectieuse. Cependant malgré une prolifération réticulaire existant au niveau du foie ils ne donnent aucune

importance à celle-ci, et n'évoquent pas la possibilité d'une relation entre cette prolifération et l'apparition d'un ictère terminal.

Quant à notre observation, recueillie dans le service de Monsieur le Professeur JULIEN MARIE, de par sa symptomatologie et son évolution, elle se rapproche beaucoup de la réticulose avec ictère décrite par BEYER. De même que dans l'observation de BEYER, nous avons noté chez notre malade l'association d'une éruption cutanée très caractéristique, d'une pneumopathie particulière, d'une hépato-splénomégalie avec ictère et de nombreuses adénopathies. Cependant on note chez notre malade l'existence d'un état subfébrile plus ou moins constant pendant presque toute la durée de la maladie et la présence de nombreuses lésions osseuses (lacunes crâniennes et costales).

On sait que les lésions cutanées fréquentes au cours des réticuloses de l'enfant révèlent par leur aspect et leur topographie le caractère typique, qui à lui seul semble suffisant pour affirmer le diagnostic. (J.MARIE). Cependant lors de la première hospitalisation de notre malade, à Caen, les signes prédominants de l'hépato-splénomégalie avec ictère ne permettait pas de porter un diagnostic précoce, et c'est au cours de sa deuxième hospitalisation grâce à la ponction biopsie de la peau et des ganglions que le diagnostic de réticulose est confirmé. Chez notre malade c'est surtout l'ictère qui attire l'attention et qui semble être un des premiers signes de la maladie contrastant de cette

manière avec d'autres cas où il apparaît après une cetaine période de l'évolution de la maladie. D'ailleurs il devient d'emblée généralisé, franc, colorant les téguments et les muqueses devenant par la suite intense, jaune-verdâtre. C'est un ictère dissocié, les urines sont sombres riches en pigments biliaires, mais sans sel. Les selles sont décolorées, le taux de bilirubinémie directe nettement augmenté, surtout dans les derniers mois de la maladie. Les diverses épreuves fonctionnelles du foie sont atteintes. Les tests de floculation sont considérablement perturbés, la prothrombine nettement abaissée, le taux de cholestérol changeant au cours de la maladie, sensiblement augmenté au début puis par la suite diminuant et augmentant alternativement à l'occasion de haque dosage. Enfin à toutes ces perturbations fonctionnelles, il faut ajouter la positivité des tests de cytolyse (transaminase) témoignant de l'existence d'une hépatite dégénérative. D'ailleurs dégénérant très rapidement vers la cirrhose d'origine probablement réactionnelle.

On note chez notre malade une hépate-splénomégalie importante avec présence d'une ascite et d'une circulation collatérale au niveau de l'abdomen. L'atteinte fonctionnelle et cellulaire au niveau du foie est considérable, prouvée par des tests biologiques; l'épreuve fonctionnelle et surtout la ponction biopsie. Les examens microscopiques faits à la suite, mettent en évidence un fort bouleversement de l'architecture hépatique, caractérisée par la présence d'une hépatite chroni-

que dégénérative avec une rétention biliaire nette et surtout une hyperplasie Kupfferienne diffuse. La majorité des cellules de Kupffer sont nettement hypertrophiées, parfois même il existe une prolifération cellulaire dilatant les travées. Cette prolifération Kupffférienne témoigne en faveur d'une cirrhose du foie, or, évoquerait-il aussi bien une prolifération réticulaire. De toute façon l'examen histologique par ponction biopsie du foie ne nous révèle pas la présence de cette prolifération; d'ailleurs difficile à savoir surtout à défaut de l'autopsie, qui nous aurait donné peut être des renseignements plus complets.

Nous avons vite écarté chez cettenfant la possibilité d'une corrélation entre l'ictère néo-natal par incompatibilité Rhésus et cet ictère survenu après un intervalle libre de 18 mois, cependant nous avons en effet la notion d'une hépatite épidémique familiale. La soeur aînée a fait un ictère en août 1960, la seconde en octobre, tandis que notre petite malade présentait les premiers signes d'un ictère vers le 5 octobre 1960. Cependant le mécanisme de cet ictère n'est jamais bien élucidé. Il semble que celui-ci est dû le plus souvent à une atteinte hépatique d'origine virale.

Donc, si par certains symptômes la maladie diffère quelque peu de la réticulose cutanéo-pulmonaire, décrite si bien par Monsieur le Professeur JULIEN MARIE et ses collaborateurs elle n'en est pas moins très voisine de celle-ci.

Il n'y a rien d'étonnant d'ailleurs, à ce que de nombreuses

formes de transition existent, reliant les différentes variétés cliniques d'une même affection, surtout lorsqu'il s'agit d'une maladie de système.

- C O N C L U S I O N S -

En conclusion, il s'agit d'une observation de réticulose histio-monocytaire avec ictère . L'existence des lésions cutanées typiques, d'une hépato-splénomégalie, d'une profonde altération de l'état général et de lésions pulmonaires et osseuses et d'autre part l'âge de l'enfant, permet de la classer dans le cadre de la maladie de LETTERER-SIWE.

La nature de ces réticulo-endothélioses demeure mystérieuse. Des causes diverses sont vraisemblablement capables de déterminer ce processus prolifératif du réticulo-endothélium de divers tissus.

Cette étude permet de définir dans le groupe de réticulo-endothéliose une variété particulière caractérisée par l'association : d'un dermatose, d'un syndrôme pulmonaire, d'un syndrôme osseux et d'une hépato-splénomégalie avec ictère.

La dermatose est représentée par une éruption de multiples petites papules, brûnatres, souvent croûteuses.

Le syndrôme pulmonaire, inaudible le plus souvent, se traduit par une gêne respiratoire intense mais tardive et par une opacité floue de la presque totalité des champs pulmonaires.

Le syndrôme osseux est représenté par de nombreuses lacunes osseuses et ostéoporose diffuse.

En fait c'est le problème de l'ictère qui nous a paru le plus digne d'intérêt. Il est remarquable de noter,habituellement la fréquence de l'hépato-splénomégalie qui est presque toujours

présente et de l'ictère qui est exceptionnel.

Les observations de réticuloses avec ictère sont peu nombreuses et le mécanisme de celui-ci n'est pas bien expliqué. Dans cette éventualité rarissime, il s'agit presque toujours d'un ictère apparaissant un certain temps après le début des premiers signes cliniques de la maladie, ou par contre dans les derniers jours de cette affection, prenant l'aspect d'un syndrôme terminal et grave.

Cependant jusqu'à présent il semble que ce soit seulement dans notre cas où il apparut d'emblée, dès le début, comme un des premiers signes cliniques d'une maladie, si polymorphe et accompagné toujours par la suite d'une atteinte importante des fonctions hépatiques et d'une perturbation considérable des épreuves biologiques. Au point de vue du type clinique - c'est un ictère par rétention non hémolytique, dissocié, vu la présence des pigments biliaires,mais l'absence des sels dans les urines. Il dura tout le long de l'évolution de la maladie changeant d'intensité suivant le moment et le traitement que le malade subit, mais ne disparaissant jamais complètement.

Dans les autres observations il est rattaché à une hépatite infectieuse surajoutée, par un virus de rencontre ou transfusionnel (WALLGREN,BEYER, ARON).

Rares sont les auteurs qui l'attribuent à une infiltration réticulaire diffuse au niveau du parenchyme hépatique (VESLOT)

Certains auteurs admettent la possibilité d'apparition d'un ictère à la suite d'une compression ganglionnaire des voies

biliaires intra ou extra-hépatiques, mais jusqu'à ce jour cette hypothèse n'a pu être justifiée.

Chez notre malade nous avons vite écarté la possibilité d'une corrélation entre l'ictére néo-natal par incompatibilité rhésus, par hémolyse et cet ictère survenu après un intervalle libre de 18 mois. On a pu évoquer la compression des voies biliaires par des adénopathies dans la voisinage du pédicule hépatique, cependant on manque de preuves valables et surtout à la suite de la ponction biopsie du foie on a pu constater qu'il s'agissait plutôt d'une hépatite chronique dégénérant en cirrhose par cholostase. L'examen anatomo-histiologique ne révèle pas d'obstruction des canaux biliaires ni de proliférations réticulaires, mais il nous donne une image de lésions du parenchyme noble du foie, avec une fibrose portale et inter-trabéculaire à tendance disséquante, une rétention biliaire importante et une prolifération Kupfferienne nette, accompagnée par tous les signes d'insuffisance hépatique.

On peut se demander s'il ne s'agit pas d'une hépatite par surrinfection, d'autant plus vraisemblable vue l'étiologie familiale; hépatite qui aurait dégénéré par la suite en une cirrhose du foie par cholostase. On peut facilement écarter dans notre cas. la possibilité d'un ictère par infiltration réticulaire (étant donné les résultats obtenus par ponction biopsie du foie). Il est donc difficile actuellement de préciser la relation qui existe entre l'infiltration hépatique, qui est très fréquente dans ces cas et l'apparition de l'ictère qui est tout à fait

exceptionnelle. Il semble que celui-ci soit dû, dans notre cas à une atteinte hépatique qui ne dépend pas directement de la prolifération réticulaire intra-hépatique.

De toute façon l'examen histologique confirme pleinement le diagnostic d'une cirrhose du foie par cholostase.

Cette réticulose de forme hépatique avec ictère diffère par ses caractères cliniques et évolutifs sensiblement des formes actuellement connues, mais bien entendu il s'agit du même groupe morbide comme le prouve dans tous les cas l'identité des lésions histologiques.

Au point de vue nosologique il est généralement admis actuellement, à la suite de WALLGREN, que la maladie de LETTERER-SIWE n'est qu'une forme particulière aux deux premières années de la vie (à quelques exceptions près) d'une entité morbide, qui englobe également la maladie de HAND-SCHULIER-CHRISTIAN observée habituellement entre deux et cinq ans (et qui se trouve ainsi écartée du cadre des dyslipoidoses primitives) et le granulome éosinophile isolé ou multiple, généralement curable, du grand enfant et de l'adulte.

VU le Doyen

BINET

VU le Président

JULIEN MARIE

VU le Recteur

Jean ROCHE

- B I B L I O G R A P H I E -

ABT A.F., DENENHOLTZ E.J.- Letterer's disease : Splénohepatomegaly associated with widespread hyperplasia of the non lipoidstoring macrophages.

AmJ.Dis.Child p.499-522 Mars 1956

ARON E, NEEL J.L. et JOBARD P - Réticulose histio-monocytaire maligne à localisations multiples (ictère par infiltration de la papille de Vater, arythmie complète par infiltration du myocarde, evnahissement de l'encéphale et maladie de Parkinson, sinusite du sphénoide)

Revue médicale de Tour tome 2 n°14 Avril 196I

BEYER P, LE GAL J, LEVY J.M. et TANNIERE M.TH.- Maladie de Letterer-Siwe. Forme cutanée et pulmonaire avec ictère et ascite chez un enfant de 10 mois.

Sem.des Hôp.de Paris 1956 vol.32 n°3I/5 22/5 p. 1786 p.I790; par.283 et 286.

CLAIREAUX A.E., LEWIS J.C. -Granulome réticulo-endothélial vue sommaire avec l'observation d'un cas de la maladie Letterer-Siwe.

Arch.Dis.Child.G.B. 1950 Juin 25 n°I22 p.I42-I50

CLAVEAU et JEAN - Contribution à l'étude des réticuloses histiocytaires aigues malignes (maladie de Letterer-Siwe)

Thése Paris 1957 n°34I

CHARDIN - Maladie de Letterer -Siwe à début mastoidien

Les annales d'oto-laryngologie PARIS 1955,72 n°339-34I

CAUSSADE L, NELMANN N, PIERSON M- Considérations sur la réticulo-endothéliose maligne du nourrisson

Acta Pediatrica Belgica Bruxelles 1954,8, n°5, p.304-312

CLEMENT R - Maladie de Letterer-Siwe et réticulo-histiocytoses aigues

Presse Médic.Paris 1954,19 mai 62, n°36, p.762-763

DENIS P, MALBRAIN H- Réticulose atypique. Contribution à l'étude des réticulo-endothélioses de l'enfant (la xantho-leucémie)

Acta. Paediatrica Belgica Bruxelles 1954,8,n°5,p.313-319

Arch.Franç de Péd.1954,11,707-716.

DAWES J.D.K. - Eosinophil granuloma letterer-Siwe disease and Hand-Schuller-Christian disease

Jour.Laryng Otol. 1954 Sept.68, p.575-599

FONTAN,VERGER,MARTIN et VERIN - Réticulose pulmonaire du nourrisson à évolution maligne.

Arch.Franç.Péd. 1952,9 773-776

FONTAN, VERGER, BENTEGEAT,MARTIN et VERIN -Réticulose aiguë histio-monocytaire du jeune enfant (type Cathala Boulanger)

Arch. Franç.Péd.1952,9,p.556-558

FONTAN A,VERGER P, BENTEGEAT J, MOULINIER J et Mme BONNIN MARTIN

A propros de 2 cas de réticulose histio-monocytaire à évolution subaiguë chez l'enfant.

La sem.des Hôp.Annales de Pédiatrie 1961 14 mai n°37, p.1617/ p253-1622/ p.258

Arch. Franç. Péd.1960,17 p1086-107

FONTAN A, VERGER P, RENTEGEAT J, Mme M.LASSERE et J.BATTIN -Maladie de Letterer-Siwe et réticulose cutanée et pulmonaire (forme de Julien MARIE)
La Sem. des Hôp. Annales de pédiatrie 196I mai n°37, p.I6II-I6I7/p.253
Arch.Franç.Péd.I960 17,8 1087-Io89

FRUHLING L, SACREZ R, Mme HEUMANN - A propos du diagnostic différentiel entre la granulomatose lipoidique de SCHILLER-CHRISTIAN et de la réticulo-histio-cytose aique malagne de l'enfance (Maladie de Letterer-Siwe) -Acta Pédiatrica Belgica Bruxelles
1954 8, n°5,p.293-303

GUGENHEIM Pierre - Contribution à l'étude de la maladie de Letterer-Siwe (Réticulo-histiocytose aigue maligne du nourrisson)
Thèse Paris 1856 n°544.

HANSEN P.B. - Les rapoorts entre la maladie de HAND-SCHUILER,-CHRISTIAN, la maladie de Letterer-Siwe et les granulomes éosinophiles des os avec rapport des cinq cas;
Acta Radio 1949, 30 sept.32 p.89-II2

KUSCO L- Rapport entre le granulome éosinophilique et la maladie de Letterer-Siwe-
Soc.Méd.Vienne 10 décembre 1954

MARIE JULIEN, NORMAND E. MALLET R et SALLET J- La réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson : variété clinique nouvelle de réticulo-endothéliose -
Presse Médic.I94I,9I 1146-1149

MARIE JULIEN, SERINGE PH, SALLET J, HEBERT S et ELLIACHARD E - La réticulose subaigue du nourrisson à évolution maligne Arch. Franç. Péd.I95I, 8, I8I-I91

MARIE JULIEN, SALLET J., HEBERT S et ELLIACHARD E - Ia réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson (variété clinique de la maladie de Letterer-Siwe) Sem.des Hôp.I952,7I,2800 2808.

NEIMANN N, PIERSON M, MERAND A, MANEIOUX M - Maladie de Letterer-Siwe chez le nourrisson. Apropos de deux nouveaux cas. Réunion derm. Nancy 1 juin 1953.

NELSON R.A, STAFER B.E.- Acute reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease) - Am.J.Of. Dis. Of Child.I952 april V.83 n°4 475-480

ORCHARD N.P. - Le syndrome de Letterer -Siwe Rapport d'un cas caractérisé par des modifications exceptionnelles du sang périphérique -Arch.of Dis of Child 1950 Juin 25, n°I22, p.I5I-I55

SAENGER E.L., JOHANSMANN R.J.- La maladie de Letterer-Siwe - Am .J.J.Roentg LXXI P.472-483 Mars 1954.

SACREZ R, FRUHLING L.P., [illegible]MANN G et CAIN R -Réticulo histiocytose maligne à forme cutanée et hématologique chez un nouveau-né.

Arch.Franç.Péd.I954,11,14I-I50

VESLOT DUPERRAT, BROWAEYS,SARNIER et PLEY-La maladie de Letterer-Siwe : Sa place dans le cadre des réticuloendothélioses: Etude d'une forme ictérique de cette affection.

Arch.Franç.Péd.I95I; 8,225-244.

VERGER P -Réticulose cutanée et pulmonaire (J.MARIE) relation d'une obsrvation nouvelle.

Arch.Franç.Pedia.I17,8,I087-I089

VANBREMEERCHE,LE BOZEC - Maladie de Letterer-Siwe - Soc.Franç. Dermatol.Syph.I954 IO Juin.

BOULENGER Pierre - Réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne -

Thèse Paris 194I n°32

VIGOUROUX Madeleine -A propos d'un cas de réticulose histiocytaire aiguë maligne -

Thèse Paris 1950 N°343

LEBON J, CLAUDE R, EISENBETH R, LE GO MESSERCHMITT J et TADEI A- Réticulose histiomonocytaire d'évolution subaiguë avec ictére grave terminal.

Bul.et Mém.Soc.Méd. Hôp.Paris 1956, 72,17I-I84.

WALLGREN A- Systémic réticuloendothélial granuloma non lipoid réticuloendothéliosis and Schüller-Christian disease

Am.J.Dis.Child 1940 september 60, 47I-500

CRISLAIN J.R., KERNEIS J.B., LEMOINE P, LESME J - Réticulose histiomonocytaire maligne et cortisone -

Arch. Péd. I955,12,690-707

OLMER Michel-Jean-Contribution à l'étude du pronostic actuel des réticuloses dites malignes de l'enfant (à propos de sept cas)

Thèse Marseille 1959 n°II8.